Ueber die Einwirkung

des

Harnstoffs

auf

die motorischen Nerven des Frosches.

Inauguraldissertation

der

medicinischen Facultät zu Erlangen

vorgelegt

von

Dr. Friedrich Richter.

Erlangen, 1860.

Druck der Adolph Ernst Junge'schen Universitäts-Buchdruckerei.

Seinem geehrten Freunde,

Herrn Physicus Dr. Wagner,

Badearzt zu Salzungen.

Digitized by the Internet Archive
in 2015

https://archive.org/details/b22374450

Auf vorliegende Arbeit wurde ich durch Herrn Professor Gerlach, meinen hochzuverehrenden Herrn Lehrer, aufmerksam gemacht, dem ich für die freundliche Leitung, welche er mir bei meiner Ausführung derselben angedeihen liess, meinen verbindlichen Dank sage.

Bei den zahlreichen Versuchen über die Reizung des Nerven auf chemischem Wege ist es mehr als auffallend, dass hiebei eine Substanz so wenig berücksichtigt wurde, die, als Product des thierischen Stoffwechsels in dem Blute vorhanden, sowohl mit dem peripherischen als mit dem centralen Nervensystem in die innigste Berührung geräth. Es ist dies der Harnstoff, von welchem mir nur die Angabe von Kölliker bekannt war, nach der eine 30procentige Lösung des Harnstoffs in Wasser den Froschnerven in Zuckung zu versetzen vermag *). Auf Veranlassung des Herrn Professor Gerlach, welchem bereits die Thatsache aufgefallen war, dass ein durch concentrirte Kochsalzlösung in flimmernde Bewegung versetztes Muskel-Nervenpräparat fast augenblicklich zur Ruhe gebracht werden kann, wenn man den Nerven desselben in eine concentrirte Harnstofflösung bringt, wählte ich zum Thema meiner Inauguraldis-

*) Kölliker „Ueber die Vitalität der Nervenröhren der Frösche“ in den „Verhandlungen der medizinisch-physikalischen Gesellschaft in Würzburg“ 7. Bd. II. Hft. S. 145.

sertation die methodische Untersuchung der Einwirkung des Harnstoffs, des salpetersauren Harnstoffs und des gegenseitigen Verhältnisses von Kochsalz und Harnstoff auf die motorischen Nerven des Frosches.

Die Versuche selbst wurden unter folgenden Cautelen angestellt:

1) Es wurden nur Flüssigkeiten benutzt.

2) Die Lösungen wurden mit destillirtem Wasser dargestellt.

3) Nicht die Schnittfläche, sondern immer eine grössere Strecke des betreffenden Nerven wurde in die Lösung gelegt.

4) Ausschliesslich wurde das gewöhnliche galvanische Präparat, der enthäutete Unterschenkel mit möglichst lang daran hängendem Nervus ischiadicus angewendet.

5) Zur Prüfung der Erregbarkeit des Nerven vor und nach den Versuchen bediente ich mich eines einfachen Zink-Kupferbogens.

Versuche.

Erste Versuchsreihe. Verhalten des Muskel-Nervenpräparats gegen eine wässrige Lösung des Harnstoffs von 30%.

Ich verwandte hiezu 15 frischgefangene Frösche und hatte demnach 30 Muskel-Nervenpräparate zu meiner Verfügung. Von diesen liessen 14 nach Behandlung des Nerven mit der Harnstofflösung keine Spur von Zuckung erkennen, während bei 16 verschiedengradige Zuckungen eintraten, wobei die Bemerkung nicht ohne Interesse sein dürfte, dass zuweilen von demselben Frosch der eine Schenkel auf die

30procentige Harnstofflösung reagirte, während auf den andern diese Lösung vollkommen wirkungslos blieb. Was die Art und Grösse der Zuckung betrifft, so traten bei einigen Muskel-Nervenpräparaten nur schwache, flimmernde Bewegungen ein, während andere stärker zuckten und bei einzelnen eine ziemlich kräftige Gesammtzuckung zu beobachten war. Der Beginn der Zuckung nach dem Einlegen in die Harnstofflösung ist verschieden. Ich sah dieselbe nie vor $1^1/_2$ Min. und ebensowenig nie nach der 10. Min. nach geschehener Einlage eintreten. Gewöhnlich erfolgt sie zwischen der 3.—8. Min. Die Dauer der Zuckung schwankte von einigen Sekunden bis zu 19 Minuten. Am lebhaftesten erschien sie in der Mitte ihrer Dauer. Remissionen wurden nicht beobachtet. Nach gänzlichem Aufhören der Zuckung konnte die Erregbarkeit des Nerven immer noch durch den elektrischen Reiz constatirt werden.

Zweite Versuchsreihe. Verhalten des Muskel-Nervenpräparats gegen eine concentrirte Lösung des Harnstoffs.

Es wurden hiezu 4 Frösche, also 8 Muskel-Nervenpräparate verwandt. In keinem Falle wurden Zuckungen beobachtet. Dagegen tritt schon, nachdem der Nerv 1—2 Min. in der concentrirten Harnstofflösung gelegen, ein auffallendes Schrumpfen desselben ein, wodurch er oft auf die Hälfte seiner frühern Länge zurückgeführt wird. Merklich ist eine solche Schrumpfung in der 30procentigen Harnstofflösung noch nicht. Selbst wenn der Nerv 15 Min. in der concentrirten Harnstofflösung gelegen hatte, konnte dessen Erregbarkeit auf elektrischem Wege noch nachgewiesen werden.

Dritte Versuchsreihe. Verhalten des Muskel-Nervenpräparats gegen eine concentrirte Lösung von salpetersaurem Harnstoff.

Es wurden hiezu die 6 Schenkel dreier Frösche verwandt und in keinem Fall eine Spur von Zuckung beobachtet, selbst nicht, nachdem der Nerv 15 Min. in der Lösung gelegen hatte. Die in der vorigen Versuchsreihe erwähnte Einschrumpfung des Nerven konnte ich hier nicht beobachten. Die Erregbarkeit desselben schien nach dem Einlegen, wie die elektrische Reizung ergab, nicht wesentlich abgenommen zu haben.

Vierte Versuchsreihe. Indem ich das Verhalten des Nerven in Kochsalzlösung als bekannt voraussetze*), gehe ich sogleich zur Beschreibung der Erscheinungen über, welche beobachtet werden, wenn man einen Nerven in eine concentrirte Kochsalzlösung bringt, nachdem er vorher längere oder kürzere Zeit in einer 30procentigen Harnstofflösung gelegen.

Ich verwandte zu diesem Versuche 12 Muskel-Nervenpräparate, aus welchen mit Sicherheit der Schluss gezogen werden konnte, dass die Zuckungen eines Präparats, dessen Nerv einige Zeit in 30procentiger Harnstofflösung gelegen, immer erst einige Minuten nach der Einlage in die concen-

---

*) Eckhardt in der Zeitschrift „für rationelle Medizin" von Henle und Pfeufer „Ueber die chemische Reizung der motorischen Froschnerven". Neue Folge. 1. Bd. S. 303.

trirte Kochsalzlösung auftreten, während die Zuckung beim Einlegen des frischen Nerven in concentrirte Kochsalzlösung sogleich beginnt und dass die durch obengenannte Lösung bewirkten Zuckungen um so heftiger werden und länger dauern, je kürzere Zeit der Nerv vorher in 30procentiger Harnstofflösung gelegen. Zum Beweis des letzteren erlaube ich mir einige Versuche unter genauer Angabe der Dauer der Zuckungen hier anzuführen. Die Muskeln des Unterschenkels eines Frosches, dessen Nervus ischiadicus 5 Min. in 30procentiger Harnstofflösung gelegen, zuckte nach der Einlage in concentrirte Kochsalzlösung 35 Min. lang. Das zweite Muskel-Nervenpräparat desselben Frosches, dessen Nerv jedoch 10 Min. in der 30procentigen Harnstofflösung gelegen, zuckte dagegen nur 25 Min. Von einem zweiten Frosche, dessen einer N. ischiadicus 15 Min. in 30procentiger Harnstofflösung lag, zuckten die Muskeln nach der Einlage in concentrirte Kochsalzlösung 35 Min., während die Muskeln des andern Unterschenkels, dessen N. ischiadicus vorher 30 Min. in 30 procentiger Harnstofflösung gelegen, in die concentrirte Kochsalzlösung gebracht, nur 12 Min. Zuckungen zeigten. — Ferner fand ich durch wiederholte Versuche die Thatsache bestätigt, dass, wenn von den beiden einem Frosche angehörigen Muskel-Nervenpräparaten, deren Nerven gleich lange Zeit in 30procentiger Harnstofflösung gelegen, der eine Nerv nur 2 Min., nachdem er aus der Harnstofflösung genommen, mit destillirtem Wasser behandelt wird, die zu diesem letzteren Nerv gehörigen Muskeln längere Zeit in concentrirter Kochsalzlösung zucken, als die Muskeln des andern Präparats, dessen Nerv direct von der Harnstofflösung in die concentrirte Kochsalzlösung gebracht wurde.

Fünfte Versuchsreihe. Verhalten des Muskel-Nervenpräparats gegen concentrirte Kochsalzlösung, nachdem der Nerv in einer concentrirten Harnstofflösung gelegen.

Muskel-Nervenpräparate, deren Nerven 10—15 Min. in concentrirter Harnstofflösung lagen, zeigen bei Behandlung mit concentrirter Kochsalzlösung keine Spur von Zuckung mehr. Wenigstens gaben mir 8 hierüber angestellte Versuche constant dieses Resultat. Die schon früher erwähnte Schrumpfung des Nerven in concentrirter Harnstofflösung erleidet durch concentrirte Kochsalzlösung keine Veränderung.

Sechste Versuchsreihe. Verhalten des Muskel-Nervenpräparats gegen Harnstoff nach vorausgegangener Reizung durch concentrirte Kochsalzlösung.

Bringt man den Nerven eines Muskel-Nervenpräparats, der bereits 3 Min. in concentrirter Kochsalzlösung gelegen, in eine concentrirte Harnstofflösung, während man den Nerven des 2. Präparats desselben Frosches in der concentrirten Salzlösung liegen lässt, so hören die durch die Kochsalzlösung hervorgerufenen Zuckungen in dem 1. Präparate meist schon nach $^1/_2$ Min. vollkommen auf, jedenfalls dauern sie nie länger als 1 Min. an, während natürlich die Zuckung des 2. Präparats, dessen Nerv in der concentrirten Kochsalzlösung liegen blieb, in der bekannten Weise fortdauert. Dieser Versuch wurde sechsmal mit immer gleichem Erfolge wiederholt. Auch hier bewirkt concentrirte Harnstofflösung die Schrumpfung des Nerven. Derselbe Erfolg tritt ein, wenn man der concentrirten Harnstofflösung eine

concentrirte Lösung von salpetersaurem Harnstoff substituirt. Bringt man von den beiden Muskel-Nervenpräparaten desselben Frosches, von welchen jedes durch Einliegen des Nerven von 3 Minuten in einer concentrirten Kochsalzlösung in lebhafte Zuckung versetzt worden war, den Nerven des einen Präparats in 30procentige Harnstofflösung, den des andern in eine concentrirte Harnstofflösung, so dauern die Zuckungen an jedem Präparate, dessen Nerv in die 30procentige Harnstofflösung zu liegen kommt, 10—12 Minuten fort, während die Zuckungen des Präparates, dessen Nerv sich in der concentrirten Harnstofflösung befindet, höchstens schon nach 1 Minute verschwunden sind. Dieses Verhältniss fand ich constant an 4 hiezu verwandten Fröschen.

Siebente Versuchsreihe. Verhalten des Muskel-Nervenpräparats gegen eine Mischung von gleichen Volumina einer 30procentigen Harnstofflösung und einer concentrirten Kochsalzlösung.

Bei sieben Versuchen traten Zuckungen, nachdem der Nerv in die genannte Mischung gelegt wurde, immer ein. Der Beginn der Zuckung erfolgte entweder sofort nach der Einlage, oder höchstens 2 Minuten später. Die Dauer der Zuckung variirte zwischen 5 und 12 Minuten.

Achte Versuchsreihe. Verhalten des Muskel-Nervenpräparats in einer Mischung von gleichen Volumina einer concentrirten Harnstofflösung und einer concentrirten Kochsalzlösung.

Auch hiezu wurden 7 Muskel-Nervenpräparate verwandt und zwar immer die Gegenstücke der in der vorausgehenden

Versuchsreihe gebrauchten: so dass wir in dieser Reihe Präparate von je gleicher Erregbarkeit mit der vorausgehenden vor uns hatten. Die Versuche ergaben bei 4 Präparaten keine Spur von Zuckung, selbst nachdem die Nerven 15 Minuten in der genannten Mischung gelegen. An einem Präparate wurde nur ein schwaches Flimmern der Muskelfäden, das kaum einige Sekunden dauerte, beobachtet, nur an zweien dagegen schwache Bewegungen, welche 2—3 Minuten andauerten.

Neunte Versuchsreihe. Verhalten des Muskel-Nervenpräparats in einer Mischung von gleichen Volumina einer concentrirten Lösung von salpetersaurem Harnstoff und einer concentrirten Salzlösung.

Bei sechs Versuchen, wobei die Präparate von sehr erregbaren Fröschen genommen worden waren, trat nach der Einlage des Nerven in die genannte Mischung keine Spur von Zuckung ein. —

Folgerungen.

Der Harnstoff unterscheidet sich von den bis jetzt bekannten chemischen Agentien, welche erregend auf den Nerven wirken, dadurch, dass er nur bei einer bestimmten Concentration, welche, wie Kölliker richtig angibt, die 30procentige sein dürfte, als nervenerregendes Mittel wirkt. Er unterscheidet sich in dieser Beziehung besonders von den Mittelsalzen, welche entsprechend der Stärke der Concentration stärkere Erreger der Nerven werden und zwar in der Art, dass mit der Stärke der Concentration die Zuckungen früher eintreten und an Intensität gewinnen. Uebrigens dürf-

ten dem Harnstoff, selbst in der bestimmten Concentration, in welcher er zum Nervenerreger wird, nur schwache nervenerregende Wirkungen zugeschrieben werden, indem, wie aus der ersten Versuchsreihe hervorgeht, er einen höhern Grad von Erregbarkeit des Nerven voraussetzt, um zuckungserregend zu wirken: und auch in diesem Falle die Zuckungen, namentlich verglichen mit jenen, welche durch Kochsalzlösung hervorgerufen werden, nur als schwache bezeichnet werden müssen.

Was die Wirkung concentrirter Harnstofflösungen auf den Nerven betrifft, so deutet das eigenthümliche Schrumpfen desselben, das schon nach 1—2 Minuten eintritt, auf eine tief eingehende Structurveränderung des Nerven, wobei immer merkwürdig bleibt, dass trotz dieser Schrumpfung derselbe seine Erregbarkeit gegen den elektrischen Reiz wenigstens nicht in sehr hohem Grade einzubüssen scheint — ganz im Gegensatz zu der durch Wärme hervorgerufenen Schrumpfung des Nerven, deren Eintritt immer auch von dem Verluste der Erregbarkeit begleitet ist. Man kann daher den Harnstoff, selbst in concentrirter Lösung angewandt, nicht in jene Reihe von Agentien stellen, welche wie die flüchtigen Oele, oder Schwefelkohlenstoff alsbald den Nerven tödten, ohne die betreffenden Muskeln in Zuckungen zu versetzen. Interessant in dieser Beziehung dürfte auch der Umstand sein, dass der salpetersaure Harnstoff, der in concentrirter Lösung angewandt, die Eigenschaften der concentrirten Harnstofflösung gegenüber dem Muskel-Nervenpräparate noch in erhöhtem Maassstabe zu besitzen scheint, ein solches Schrumpfen des Nerven nicht hervorbringt. —

Als ein unbestreitbares Resultat unsrer Versuche geht weiter hervor, dass der Harnstoff in seiner Wirkung auf die motorischen Nerven des Frosches in ei-

nem bestimmten Gegensatze zu der Wirkung der neutralen Salze und vor allem des Kochsalzes steht. Diese Wirkungsweise des Harnstoffs wird physiologisch um so höher anzuschlagen sein, als einerseits das Kochsalz einen bestimmten Antheil an der Zusammensetzung des Blutes nimmt, und auch andrerseits der Harnstoffgehalt des Blutes keinem Zweifel mehr unterliegen kann. Dass der Harnstoff in der That die Wirkung des Kochsalzes als Erregungsmittels des Nerven beschränkt, geht aus der vierten und fünften Versuchsreihe hervor, die unwiderruflich darthun, dass ein mit Harnstoff getränkter Nerv bis zu einem gewissen Grade den erregenden Wirkungen des Kochsalzes Widerstand zu leisten vermag. Ebenso zeigt die sechste Versuchsreihe, dass der Harnstoff, mit einem Nerven in Verbindung gebracht, der unter dem Einfluss der Kochsalzlösung steht, diesen Einfluss zu hemmen vermag, d. h. mit andern Worten den Nerven beruhigt. Am schlagendsten für unsre Ansicht, nach welcher der Harnstoff gleichsam ein Antidot gegen die Wirkung des Kochsalzes auf die Nerven ist, sprechen die siebente, achte und neunte Versuchsreihe, aus welchen sich der sichere Schluss ergibt, dass je nach der Menge von Harnstoff, welchen man der Kochsalzlösung zusetzt, die Wirkungen der letzteren auf den Nerven neutralisirt werden.

Diese auffallende antagonistische Wirkung des Harnstoffs gegen das Kochsalz auf den motorischen Nerven des Frosches in ihren Ursachen weiter zu verfolgen scheint zwar bei einer oberflächlichen Betrachtung nicht sehr grosse Schwierigkeiten zu bieten, indem man, wie bereits für die Erklärung der Wirkungsweise des Kochsalzes als Erregungsmittel motorischer Nerven geschah, die Diffusion als letzten physikalischen Grund annimmt. Diese Ansicht würde so zu erklären sein, dass die

Erregung der motorischen Froschnerven durch Kochsalz bedingt ist durch eine rasche Wasserentziehung des Nerven, welche er auf dem Wege der Diffusion erfährt, wenn er mit der Kochsalzlösung von einer gewissen Concentration in Berührung kommt. Dem Harnstoff muss man nun, wenn man diese Theorie festhält, das Vermögen zuschreiben, dass er in irgend einer Weise dieser auf endosmotischem Wege bewirkten Entziehung von Wasser aus der Nervensubstanz hindernd entgegentrete. Ob eine solche Annahme von physikalischer Seite irgend wie gestützt werden könnte, darüber erlaube ich mir kein Urtheil. Vergleicht man jedoch die Zahlen für das endosmotische Aequivalent, von denen allerdings zugegeben werden muss, dass man ihnen keine zu grosse Wichtigkeit beilegen kann, da die zu ihrer Feststellung nöthigen Elemente keine constanten sind, so dürfte man kaum geneigt sein, die Gegenwirkung des Harnstoffs auf das Kochsalz rücksichtlich der motorischen Nerven als Diffusionserscheinung aufzufassen. Ludwig *) schreibt der Harnstoff- und der Kochsalzlösung bei gleicher Dichtigkeit etwa gleiches Diffusionsvermögen zu. Nach den neusten Bestimmungen von E. E. Hoffmann **) beträgt

das endosmotische Aequivalent des Kochsalzes	3,293.
» » » » Harnstoffs	2,047
» » » » salpetersauren Harnstoffs	0,842.

Diese Zahlen scheinen in der That der Theorie nicht besonders günstig zu sein, nach welcher der Harnstoff nur auf

*) Lehrbuch der Physiologie des Menschen. 2. Aufl. 2. Band. S. 428.

**) In Eckhard's Beiträgen zur Anatomie und Physiologie. II. Band. S. 59.

dem Wege der Diffusion der Wirkungsäusserung des Kochsalzes als nervenerregendes Mittel hemmend entgegentritt. Uebrigens sind wir auch durchaus nicht im Stande einen andern Erklärungsgrund für diese auffallende Thatsache angeben zu können und der einzige Anspruch, den vorliegende kleine Arbeit macht, besteht nur darin, die Thatsache selbst festgestellt und sie den Fachgenossen vielleicht zu weiterer Verwerthung vorgeführt zu haben.